

BAB II

KAJIAN PUSTAKA

2.1 Menopause

2.1.1 Pengertian dan Penyebab Menopause

Menopause merupakan pendarahan haid terakhir (Baziad, 2003). Sebelum menopause, sebagian wanita mengalami ketidakteraturan siklus menstruasi yang berlangsung selama 2-3 tahun sebelum akhirnya siklus berhenti (Saraswati, 2010). Wanita dikatakan menopause apabila sudah tidak menstruasi selama 12 bulan karena hilangnya fungsi ovarium secara bertahap akibat jumlah oosit yang terus menurun (Baziad, 2003; Speroff *et al.*, 2005), hingga fertilitas wanita tinggal 5% pada usia 45-49 tahun (Baziad, 2003; Sulistyawati dan Proverawati, 2010). Menopause yang dialami wanita berbeda dengan pria, serta merupakan Sunatullah (ketetapan) yang sudah ditentukan oleh Allah SWT, sesuai yang disebutkan dalam al-Quran Surat al-Qamar QS (54): 49



Artinya : *Sesungguhnya Kami menciptakan segala sesuatu menurut qadar.*

Menurut para mufassir “*qadar*” diartikan sebagai: “Ukuran-ukuran, sifat-sifat yang ditetapkan Allah SWT bagi segala sesuatu”. Laki-laki dan wanita, sebagai individu dan jenis kelamin yang berbeda memiliki Sunatullah masing-masing. Syaltut menyatakan bahwa Sunatullah (ketetapan) dan tabiat antara laki-laki dan wanita merupakan anugerah Allah SWT, kepada mereka dianugerahkan

potensi dan kemampuan (Umar, 1999). Salah satu Sunatullah (ketetapan) wanita adalah melahirkan, menstruasi, dan menopause.

Pada wanita dengan siklus haid yang normal, estrogen terbesar adalah estradiol yang berasal dari ovarium (Speroff *et al.*, 2005). Memasuki masa perimenopause aktivitas folikel dalam ovarium mulai berkurang. Ketika ovarium tidak menghasilkan ovum dan berhenti memproduksi estradiol, kelenjar hipofisa berusaha merangsang ovarium untuk menghasilkan estrogen, sehingga terjadi peningkatan produksi FSH (Speroff *et al.*, 2005). Sekitar 3-4 tahun sebelum menopause, kadar FSH mulai meningkat sedikit, sedangkan produksi estrogen, inhibin, dan progesteron ovarium menurun (Heffner dan Schust, 2006).

Selama menopause, penurunan fungsi estrogen dan inhibin ovarium mengakibatkan berkurangnya sinyal umpan balik negatif terhadap hipofisis. Inhibin berfungsi untuk meregulasi FSH, sehingga kadar FSH lebih banyak daripada kadar LH (Heffner dan Schust, 2006). Ovarium pascamenopause berukuran kecil dan tidak berisi folikel (Heffner dan Schust, 2006).

Gejala dan keluhan yang muncul pada saat wanita mengalami menopause beragam jenis dan berbeda kadarnya pada setiap perempuan. Gejala dan keluhan yang muncul antara lain *Hot Flashes*, mudah marah, keterbatasan fisik, depresi, pengeroposan tulang, iritasi atau kekeringan vagina, disfungsi seksual, dan gangguan tidur (Soares dan Warren, 2009).

2.1.2 Tahap-Tahap Menopause

Penurunan fungsi generatif dari ovarium menyebabkan peralihan dari fase reproduksi menuju fase usia tua (**klimakterik**), disebut juga fase peralihan antara pramenopause dan pascamenopause. Wanita yang mengalami klimakterium akan mengalami penurunan produksi hormon estrogen (Baziad, 2003). Klimakterik yang dialami oleh perempuan terbagi dalam beberapa fase, yaitu :

1. Pramenopause (Premenopause)

Fase pramenopause merupakan awal dimulainya fase klimakterik. Fase ini dimulai pada usia 40 tahun dan ditandai dengan siklus haid yang tidak teratur, Perdarahan haid yang memanjang dan jumlah darah haid yang relatif banyak, dan kadang-kadang disertai nyeri haid (*dismenorea*) (Baziad, 2003).

2. Fase Perimenopause

Fase perimenopause merupakan fase peralihan antara fase pramenopause dan fase pascamenopause. Fase ini ditandai dengan siklus haid yang tidak teratur (ada yang >38 hari atau <18 hari), dan terjadinya perubahan ke arah menopause (antara 2-8 tahun dan 1 tahun setelah menstruasi terakhir) (Baziad, 2003)..

3. Fase Menopause

Fase menopause adalah perubahan alami yang dialami seorang wanita saat siklus menstruasi terhenti. Keadaan ini sering disebut “*change of life*”, dan terjadi antara usia 45-55 tahun dan tidak menstruasi selama 12 bulan terakhir (Baziad, 2003).

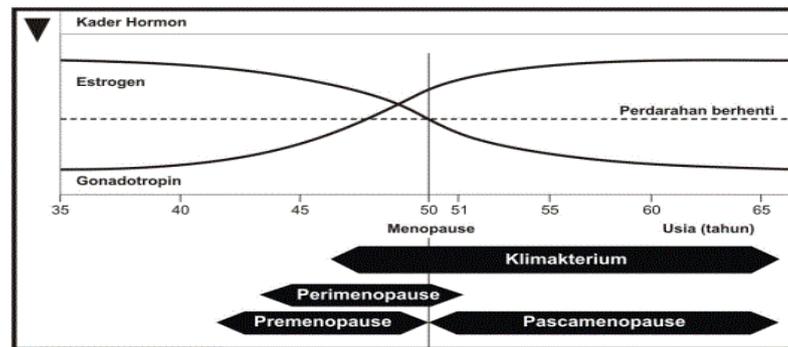
4. Fase Pascamenopause (Postmenopause)

Fase pascamenopause dimulai setelah umur 60 tahun. Kelenjar adrenal merupakan sumber androgen utama bagi wanita pascamenopause (Baziad, 2003). Fase ini setelah menopause sampai senium yang dimulai setelah 12 bulan amenore (menstruasi terakhir) (Baziad dan Rachman, 1993).

5. Klimakterium Prekok (Premature menopause atau menopause dini)

Fase Klimakterium prekok terjadi sebelum usia 40 tahun, baik secara alamiah ataupun induksi (salah satunya karena tindakan medis). Wanita dengan premature menopause mempunyai gejala yang mirip dengan menopause alami, seperti hot flashes, gangguan emosi, kekeringan pada vagina serta penurunan gairah seksual (Baziad, 2003).

Fungsi ovarium yang berhenti sebelum usia 40 tahun menyebabkan kadar estrogen menurun. Namun, kadar hormon hipofisis yang merangsang ovarium (FSH) tinggi sebagai usaha untuk merangsang ovarium (Saraswati, 2010). Penyakit autoimun seperti lupus dan multiple sklerosis ikut berperan terhadap terjadinya klimakterium prekok, karena antibodi yang terbentuk akan menyerang reseptor FSH. Pada sebagian kecil wanita, pengangkatan kedua ovarium karena alasan tertentu, penyinaran terhadap kedua ovarium, serta akibat efek samping dari kemoterapi dapat menyebabkan klimakterium prekok (Baziad, 2003).



Gambar 2.1 : Perubahan kadar hormon seks dari kematangan seksual sampai pascamenopause (Baziad, 2003)

2.1.3 Premenopause pada Golongan Rodensia

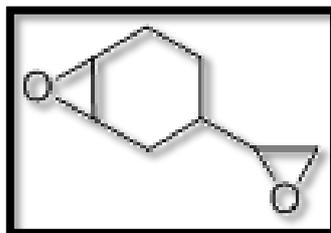
Fase premenopause pada hewan coba golongan rodensia (tikus atau mencit) dapat diamati dengan mengukur panjang siklus estrus, kadar estrogen, proliferasi vagina, atau ketebalan endometrium uterus. Fungsi ovarium sebagai tempat produksi hormon estrogen dan progesteron akan menurun pada saat fase premenopause sehingga akan menyebabkan hormon estrogen menurun. Kandungan hormon estrogen yang menurun menyebabkan proliferasi dan kornifikasi sel-sel epitel vagina terganggu dan tidak terjadi proses penandukan sel. Hal ini mengakibatkan proses kornifikasi sebagai tanda terjadinya fase estrus akan memendek, keadaan inilah yang disamakan dengan kondisi menopause pada wanita (Nursyah, 2012).

Pematangan folikel di ovarium meningkat karena kadar hormon estrogen yang tinggi, hal ini menandai fase estrus pada mencit. Panjang fase estrus ini akan mempengaruhi panjang siklus estrus dari hewan coba. Panjang siklus estrus normal adalah 108 jam, sedangkan tikus yang sudah diovariectomi adalah 74 jam. Kadar estrogen yang rendah menunjukkan fase estrus yang memendek (Nursyah, 2012).

2.2 Senyawa Pemicu Menopause (VCD / *4-Vinylcyclohexene Dioxide*)

Model menopause pada mencit dan tikus ada 2 yaitu dengan menggunakan VCD (*4-Vinylcyclohexene Dioxide*) dan ovariektomi. VCD adalah zat kimia yang dapat menginduksi kegagalan pada ovarium tikus atau mencit. VCD (*4-Vinylcyclohexene Dioxide*) mempunyai nama lain yaitu *4-vinylcyclohexene diepoxide*.

VCD bekerja dengan merusak folikel primordial dan folikel primer pada ovarium tikus dan mencit. Injeksi VCD setiap hari dapat menginduksi kegagalan ovarium (*Ovarium failure/ OF*) pada mencit (Stanic, 2008; Budi, 2006). Kegagalan ovarium pada golongan rodensia sama dengan menopause pada wanita, sehingga pemberian perlakuan VCD pada mencit merupakan model menopause manusia. Pada model VCD, periode kegagalan ovarium (periode kegagalan periovarium) sama dengan perimenopause pada wanita. Periode kegagalan periovarium, siklus estrus secara berangsur-angsur menjadi panjang dan tidak beraturan, kandungan estrogen menurun, dan FSH meningkat. Hal ini sama dengan tanda-tanda perimenopause pada wanita (Maggie keck Diamond – Stanic, 2008; Budi, 2006). Ovarium yang terkena VCD akan mengeluarkan androgen yang mirip dengan postmenopause pada manusia (Budi, 2006).



Gambar 2.2: Struktur VCD (*4-Vinylcyclohexene Dioxide*)

Studi pada tikus menunjukkan bahwa VCD menyebabkan ovotoxicity yang menyebabkan mempercepat proses atresia (apoptosis), dan dapat menyebabkan kegagalan ovarium lebih awal. VCD menyebabkan ovotoxic dengan mempercepat perubahan folikel primordial menjadi folikel primer (An Official Journal of the Society of Toxicology, 2010).

Model hewan menopause selain dengan VCD adalah dengan operasi pengangkatan ovarium (ovariectomi) (Permatasari,dkk, 2010). Model ini memiliki kekurangan, yaitu perubahan hormon pada ovarium tidak dapat diamati dan tidak memiliki periode peri-menopause yang sama dengan manusia. Ovarium yang diangkat menyebabkan hilangnya sekresi androgen oleh ovarium. Ovariectomi akan menyebabkan terjadinya regresi kelenjar susu, selama kebuntingan maupun selama laktasi (Budi, 2006).

2.3 Hormon Estrogen

2.3.1 Deskripsi dan Mekanisme Kerja Hormon Estrogen

Hormon reproduksi (progesteron, estrogen, testosteron) termasuk golongan hormon steroid (Anwar, 2005; Campbell and Reece, 2008). Reseptor hormon steroid terletak di dalam sitosol sebelum pengikatan dengan hormon. Ketika hormon steroid berikatan ke reseptor sitosoliknya, kompleks hormon-reseptor terbentuk yang bergerak ke dalam nukleus. Di sana, bagian reseptor dari kompleks berinteraksi dengan DNA atau protein pengikat DNA, merangsang transkripsi gen-gen spesifik (Campbell and Reece. 2008).

Fungsi utama dari estrogen adalah untuk merangsang proliferasi sel dan pertanaman jaringan organ-organ kelamin dan jaringan lain yang berkaitan dengan

reproduksi. Estradiol bertanggungjawab atas timbulnya sifat-sifat kelamin pada hewan betina. Hormon ini menyebabkan timbulnya estrus, merangsang kontraksi uterus, merangsang pelepasan symphysis pubis pada waktu partus, menggerakkan pertumbuhan sistem saluran kelenjar ambing untuk laktogenesis dan mempercepat osifikasi epifise tulang-tulang tubuh. Susunan syaraf pusat adalah target lain dari estrogen yang akan memodulasi sekresi LH dan FSH melalui sistem hipotalamus-hipofisis hewan jantan dan betina (Johnson dan Everitt, 1984).

Kekurangan estrogen dapat menyebabkan gangguan pada beberapa organ, seperti terjadinya penurunan aliran darah ke otak dan mempengaruhi neurotransmitter yang ada di otak. Pada saluran kencing dapat menyebabkan kandung kemih sering terkena infeksi. Pada payudara menyebabkan kistunya payudara. Sedangkan pada tulang dapat menghambat pembentukan dan penyerapan kalsium oleh tulang, sehingga dapat menyebabkan osteoporosis (Sulistyawati dan Proverawati, 2010).

Estradiol merupakan produk sekresi utama dari ovarium. Estradiol terikat kuat pada α_2 globulin (SHBG/ *sex hormone binding globulin*). Estradiol plasma dalam darah dan cairan interstisial terikat pada SHBG (*sex hormone binding globulin*), dari SHBG estradiol berdisosiasi untuk memasuki sel dan berikatan dengan reseptornya. Ada 2 gen yang mengode dua isoform reseptor estrogen yaitu α dan β . Kedua reseptor tersebut merupakan anggota superfamili reseptor steroid, sterol, asam retinoat, dan tiroid. Reseptor estrogen banyak dijumpai di dalam inti, terikat pada *heat-shock protein* yang menstabilkan reseptor (Katzung, 2010). Pada gen manusia yang mengkodekan $ER\alpha$ terdapat pada cabang dari kromosom

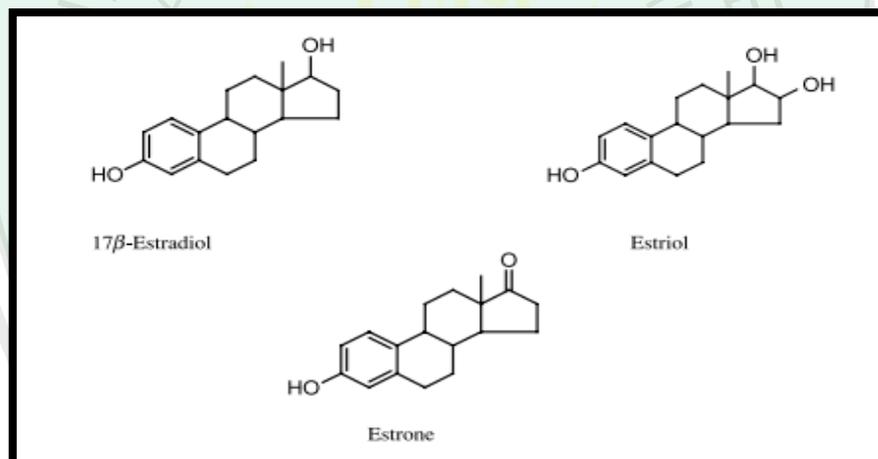
ke-6, sedangkan gen yang mengkodekan estrogen reseptor β (ER β) terletak pada untaian q22-24 pada kromosom ke-14 (Faustini *et al.* 1999)

Meskipun sebagian estron dihasilkan di ovarium, kebanyakan estron dan estriol dibentuk di hati dari estradiol atau dalam jaringan perifer dari androstenedion dan androgen lain. Pada saat menstruasi, estrogen diproduksi dalam folikel ovarium oleh sel teka dan granulosa. Pascaovulasi, baik estrogen maupun progesteron disintesis oleh sel granulosa dan teka yang terluteinisasi dari korpus luteum (Katzung, 2010). Struktur kimia estrogen secara umum adalah gelang A dari inti steroidnya selalu tidak jenuh, ikatan rangkap terdapat pada atom carbon nomor 1-2, 3-4 dan 5-10, sedangkan pada carbon nomor 3 selalu terdapat gugusan OH (Partodiharjo, 1992).

Ikatan estrogen pada reseptornya mengubah konformasinya dan melepaskannya dari protein penstabilisasinya (terutama Hsp90). Kompleks hormon-reseptor membentuk homodimer yang berikatan dengan sekuens nukleotida tertentu yang disebut elemen respons estrogen (ERE) pada promotor berbagai gen dan mengatur transkripsinya. ERE terdiri atas dua-situs paruh, tersusun sebagai suatu palindrom yang dipisahkan oleh sekelompok kecil nukleotida yang disebut *spacer*. Interaksi suatu dimer reseptor dengan ERE juga melibatkan sejumlah protein nuklear, koregulator, dan juga komponen perlengkapan transkripsi. reseptor ini juga berikatan dengan faktor transkripsi lain untuk mempengaruhi efek faktor-faktor ini pada gen responsif (Katzung, 2010).

2.3.2 Jenis dan Mekanisme Sintesis Hormon Estrogen

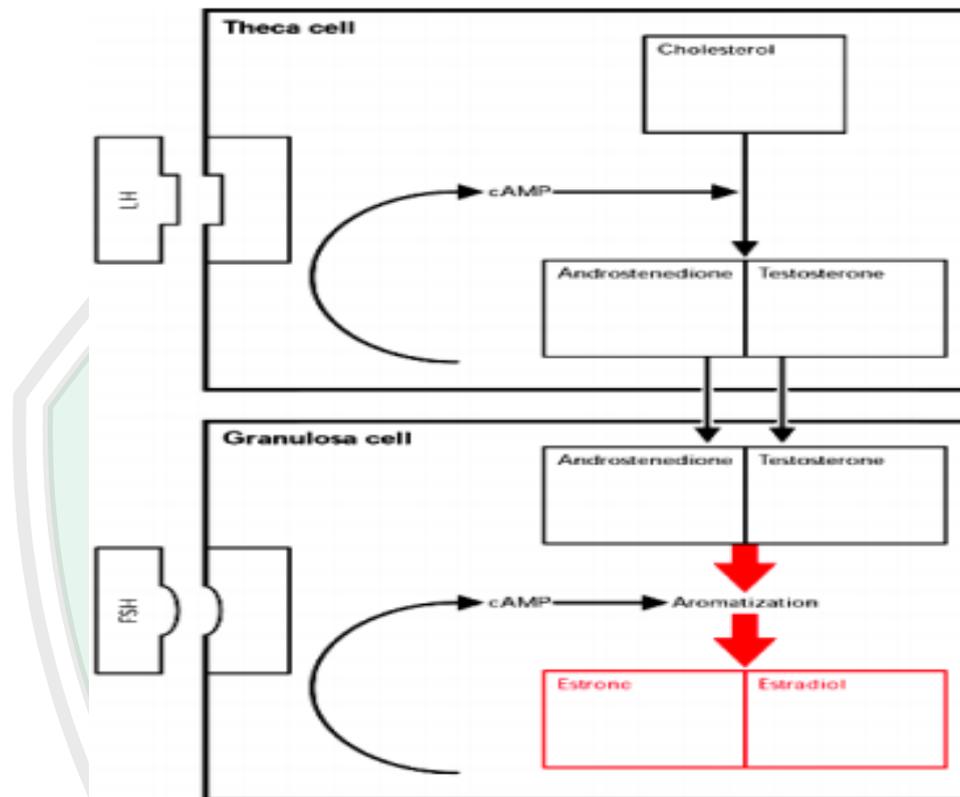
Estrogen adalah hormon alami yang dihasilkan oleh ovarium. Ada 3 jenis estrogen dominan didalam tubuh yaitu estradiol (estradiol-17 β , E₂), estron (E₁), dan estriol (E₃) (Katzung, 2010; Tagliaferri, Cohen, dan Tripathy, 2006). Estradiol adalah estrogen utama yang diproduksi oleh ovarium. Estron dibentuk oleh estradiol. Estriol dihasilkan dalam jumlah besar selama kehamilan dan merupakan produk pemecahan dari estradiol. Sebelum menopause, estradiol adalah estrogen predominan tubuh, setelah menopause kadar estrogen menurun sehingga estron menjadi estrogen predominan (Tagliaferri, Cohen, dan Tripathy, 2006).



Gambar 2.3: Struktur Hormon Endogen Estrogen (Ososki and Kennelly, 2003; Kim, Peterson, dan Barnes,1998)

Mekanisme sintesis hormon estrogen yang dikemukakan oleh Fallelk (1959) disebut sistem 2 sel, mencakup tentang produksi hormon steroid secara spesifik dan peran reseptor hormon. Reseptor FSH terdapat di sel-sel granulosa dan diinduksi oleh FSH, sedangkan reseptor LH terdapat di sel-sel teka. Pada awalnya reseptor LH tidak terdapat di sel-sel granulosa, tetapi bersamaan dengan perkembangan folikel, FSH memacu munculnya reseptor LH di sel-sel granulosa.

FSH memacu aktivitas enzim aromatase di dalam sel-sel granulosa. Mekanisme kerja tersebut berhubungan dengan faktor autokrin dan parakrin yang disekresi oleh sel-sel teka dan granulosa.



Gambar 2.4 : Mekanisme sintesis hormon estrogen sistem 2 sel (Speroff, 2005).

Senyawa turunan estrogen yang paling potensial adalah estradiol 17- β atau E₂ (Johnson dan Everitt (1988) dalam Sitasiwi, 2005). Estradiol sebagai estrogen utama karena potensi estradiol 12 kali potensi estron dan 8 kali estriol sehingga estradiol dianggap sebagai estrogen utama (Speroff, 2005).

2.3.3 Kondisi Hormon Estrogen Wanita Premenopause

Ovulasi yang berhenti mengakibatkan produksi hormon estrogen oleh aromatisasi androgen di stroma ovarium dan di tempat-tempat ekstragonad masih berlanjut, tanpa berlawanan dengan produksi progesteron dari korpus luteum.

Kadar estradiol menurun secara signifikan karena penurunan produksi folikel pada menopause, tetapi estron yang diaromatisasi dari androstenedion yang berasal dari sumber nonfolikel, masih diproduksi dan merupakan sumber utama sirkulasi estrogen pada wanita pascamenopause (Curran, 2009).

Aromatisasi androgen menjadi estrogen dapat terjadi di jaringan adiposa, otot, hati, tulang, sumsum tulang, fibroblas, dan akar rambut. Karena kebanyakan konversi androgen menjadi estrogen terjadi di jaringan adiposa, sering diasumsikan bahwa wanita dengan berat badan berlebih (obesitas) yang memiliki lebih banyak sirkulasi estrogen, seharusnya memiliki lebih sedikit keluhan vasomotor (Curran, 2009).

Wanita yang memasuki usia 40 tahun sudah memasuki fase menjadi tua. Pertambahan usia seorang wanita disertai dengan berkurangnya jumlah folikel dalam ovarium yang dapat menurunkan kemampuannya untuk merespon rangsangan hormon-hormon hipofisis terutama hormon steroid. Pada waktu dilahirkan, seorang wanita mempunyai sekitar 750.000 folikel primordial, lalu mengalami penurunan pada usia 40-44 tahun sampai 8300 buah. Penurunan jumlah folikel primordial tersebut disebabkan oleh 2 hal yaitu proses ovulasi setiap siklus (menstruasi setiap bulan) dan adanya apoptosis (folikel primordial yang mati dan terhenti pertanamannya). Proses tersebut terjadi terus-menerus selama kehidupan seorang wanita, hingga pada usia sekitar 50 tahun (Speroff *et al.*, 2005).

Semakin bertambah usia, khususnya memasuki masa premenopause, folikel-folikel itu akan mengalami peningkatan resistensi terhadap rangsangan

gonadotropin. Hal ini mengakibatkan pertumbuhan folikel, ovulasi, dan pembentukan korpus luteum dalam siklus ovarium berhenti secara perlahan-lahan. Pada wanita diatas 40 tahun, 25% diantaranya mengalami siklus haid yang anovulator. Resistensi folikel terhadap gonadotropin ini mengakibatkan penurunan produksi estrogen dan peningkatan kadar hormon gonadotropin. Tingginya kadar hormon gonadotropin ini disebabkan rendahnya estrogen sehingga tidak ada umpan balik negatif dalam poros hipotalamus dan hipofisis.

Pada wanita pasca menopause estradiol dan estron berasal dari konversi androgen adrenal di hati, ginjal, otak, kelenjar adrenal dan jaringan adipose serta terjadi peningkatan kadar LH dan FSH. Hal ini disebabkan oleh hilangnya mekanisme umpan balik negatif dari steroid ovarium dan inhibin terhadap pelepasan gonadotropin (Speroff *et al.*, 2005). Perbedaan utama antara estrogen yang langsung disekresi oleh ovarium dengan estrogen yang berasal dari konversi perifer adalah sebagian besar estrogen yang diproduksi oleh konversi perifer adalah estron. Estron merupakan estrogen yang sangat lemah dibandingkan dengan estradiol. Pada konsentrasi yang biasa ditemukan pada wanita pascamenopause, estron tidak memberikan proteksi terhadap defisiensi estrogen (Heffner dan Schust, 2006).

2.4 Fitoestrogen

2.4.1 Deskripsi Fitoestrogen

Fitoestrogen adalah substansi derivat dari tanaman yang secara struktur maupun fungsional sama seperti estradiol (Cassidy, 2003; Baziad, 2003), tetapi efek estrogennya sangat lemah (Baziad, 2003). Banyak dijumpai pada kedelai,

kulit bengkang, lidah buaya, kacang tunggak, sayur-sayuran, biji padian, serta rempah-rempah. Terdapat beberapa jenis, seperti Lignan (enterolakton, enteridiol (Baziad, 2003), matairesinol, secoisolariciresinol, dan glycetein (Sulistyawati dan Proverawati, 2010), Isoflavon (genistein, daidzein, formononetin, equol (Baziad, 2003), glycetein (Sulistyawati dan Proverawati, 2010), Coumestan (coumestrol), Lakton (zerealenon), Sterol (sitosterol) (Baziad, 2003). Fitoestrogen dapat bekerja seperti hormon estrogen dalam tubuh sehingga dapat mempengaruhi produksi dan atau pemecahan estrogen oleh tubuh, dan kadar estrogen yang di bawa dalam aliran darah (Tagliaferri, Cohen, dan Tripathy, 2006).

Food Facts Asia (2002) *dalam* Sitasiwi, dkk (2005) menyatakan bahwa fitoestrogen berperan untuk menjaga keseimbangan estrogen dalam tubuh pada periode menjelang dan saat menopause. Hal ini terjadi karena pada periode tersebut hormon estrogen diproduksi sangat sedikit. Pengaturan keseimbangan hormon ini merupakan faktor kunci dalam mencegah dan mengubah munculnya gejala menopause. Achadiat (2003) *dalam* Sitasiwi (2009) menyatakan bahwa fitoestrogen memiliki 2 gugus hidroksil (OH) yang berjarak 11,0-11,5 Å pada intinya, sama persis dengan estrogen. Jarak 11 Å dan gugus OH inilah yang menjadi struktur pokok suatu substrat agar mempunyai efek estrogenik, sehingga mampu berikatan dengan reseptor estrogen.

2.4.2 Jenis-Jenis Senyawa Fitoestrogen

Fitoestrogen yang terkandung dalam tumbuh-tanaman memiliki efek estrogenik dan anestrogenik, terdiri dari 3 komponen utama: isoflavon, lignin, dan coumestan. Beberapa studi menunjukkan fitoestrogen memiliki manfaat berkaitan

dengan penyakit kardiovaskular, osteoporosis, dan gejala-gejala menopause. Fitoestrogen menurunkan gejala hot flushes, menurunkan kadar lipid darah, meningkatkan densitas mineral tulang, mencegah penebaran dan perkembangan sel kanker, dan berefek pada sel-sel kelenjar dan endometrium (Sulistiyawati dan Proverawati, 2010).

Fitoestrogen mempengaruhi kesehatan manusia lewat mekanisme genomik dan nongenomik (Darmadi dkk, 2011). Fitoestrogen dapat melewati membran sel serta berinteraksi dengan reseptor dan enzim, karena fitoestrogen mempunyai berat molekul kecil.

a. Mekanisme genomik (aktivasi langsung melalui estrogen reseptor/ER)

Melalui mekanisme genomik fitoestrogen melalui 2 cara yaitu pertama fitoestrogen langsung berikatan dengan reseptor estrogen berupa transkripsi gen sehingga dapat menimbulkan efek seperti estrogen (efek estrogenik). Dan yang kedua fitoestrogen tidak langsung berikatan dengan reseptor estrogen (*indirect genomic*) dengan mempengaruhi kadar estrogen endogen dalam sirkulasi (mekanisme kompetitif inhibitor) (Sutrisno, 2010). Klein (1998) dalam Sitasiwi (2009) menyatakan bahwa reseptor estrogen dalam jaringan tubuh terdiri dari 2 macam, yaitu reseptor alfa ($RE \alpha$) dan reseptor beta ($RE \beta$) dengan tempat distribusi yang berbeda. Reseptor α lebih banyak terdistribusi pada jaringan penyusun organ reproduksi. Sedangkan reseptor β terdistribusi di luar jaringan reproduksi. Perbedaan letak reseptor ini menyebabkan perbedaan efek paparan senyawa estrogenik pada hewan uji.

Ikatan fitoestrogen dengan ER diklasifikasikan menjadi 3 kelas, yaitu fitoestrogen yang berikatan dengan ER- α adalah prenynaringenin dan fitoestrogen yang berikatan dengan ER- β adalah genistein atau silibinin. Serta fitoestrogen yang tidak berikatan dengan ER- α atau ER- β adalah zearalenone (Duffy *et al*, 2007; Darmadi dkk., 2011). Fitoestrogen yang paling estrogenik adalah genistein dan metabolit daidzein yaitu equal (Darmadi dkk, 2011). Genistein memiliki afinitas lebih besar daripada deidzein terhadap ER- β . Namun efek genistein lebih efektif pada ER- α daripada ER- β . Hal ini terjadi karena ikatan reseptor α bersifat agonis penuh, dan reseptor β agonis parsial (Sutrisno, 2010).

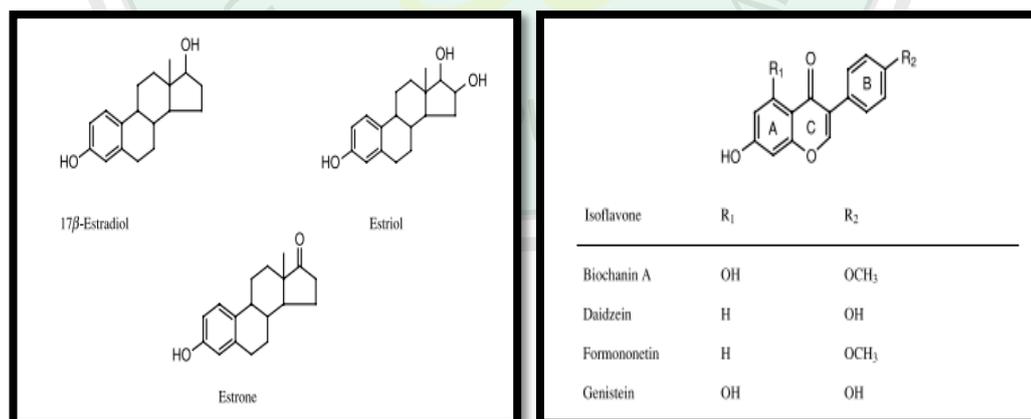
b. Mekanisme nongenomik

Penghambatan tyrosin kinase, penghambatan DNA topoisomerase, aktivitas antioksidan, penghambatan angiogenesis, rangsangan SHBg, 5 α penghambatan reduktase, 17 β -OH-steroid-dehydrogenase dan enzim aromatase (Cassidy, 2003; Duffy, 2007).

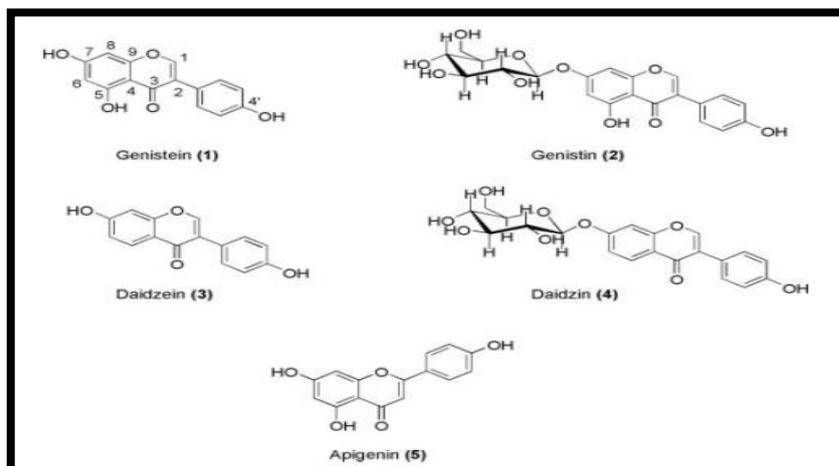
Fitoestrogen memiliki potensi yang jauh lebih kecil (0,01-0,001) dari estrogen alami. Struktur kimia fitoestrogen memiliki kemiripan dengan struktur kimia estrogen pada mammalia. Cincin fenolat pada isoflavon merupakan struktur penting pada sebagian besar komponen isoflavon yang berfungsi untuk berikatan dengan reseptor estrogen (Leclerg dan Heuson (1979) dalam Winarsi, 2005). Fitoestrogen merupakan kompetitor aktif untuk reseptor estrogen, terutama reseptor β (Whitten dan Pattisaul (2001) dalam Sitasiwi, 2009).

Sifat estrogenik dari isoflavon disebabkan oleh cincin A-C mirip cincin A-B pada estrogen dan mirip kelompok hidroksil dalam posisi 5. Sehingga memainkan peran penting dalam meningkatkan aktifitas estrogen. Pada menopause isoflavon bersifat estrogenik dengan cara mengambil alih estrogen endogen untuk berikatan dengan reseptor estrogen sehingga memiliki efek positif untuk mengurangi keluhan pada menopause (Darmadi *et al*, 2011).

Isoflavon bekerja melalui reseptor estrogen (agonis), seperti yang banyak dijumpai di susunan saraf pusat, pembuluh darah, tulang, dan kulit. Isoflavon dapat juga disebut sebagai SERM, karena tidak memiliki efek terhadap uterus dan payudara. Namun, bila kadar estrogen dalam tubuh tinggi, isoflavon dapat bersifat antiestrogen (antagonis), mengurangi keluhan akibat endometriosis, dan dapat digunakan untuk pengobatan hiperplasia endometrium. Fitoestrogen tidak dapat digunakan sebagai alternatif pengganti TSH, tetapi digunakan sebagai komplementeri bersamaan dengan TSH (Baziad, 2003).



Gambar 2.5: (Kiri) Struktur hormon endogen estrogen; (Kanan) Struktur isoflavon (Ososki and Kennelly, 2003; Kim, Peterson, dan Barnes, 1998)



Gambar 2.6: Struktur Senyawa Genistein dan Daidzein (Green, Foss, dan Kelly, 2005; Kim, Peterson, dan Barnes, 1998)

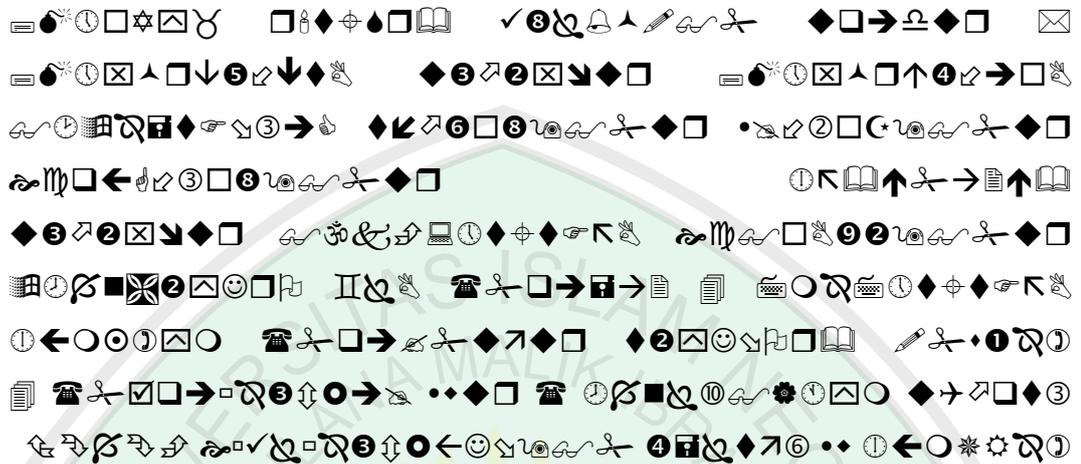
Genistein (4,5,7-trihydroxyisoflavone) adalah fitoestrogen golongan isoflavon yang terdapat di dalam kedelai. Struktur senyawa genistein dan estradiol (E_2) hampir mirip dan mempunyai efek estrogenik. Sebuah penelitian menyebutkan bahwa genistein dapat menghambat proliferasi sel kanker payudara secara invitro, dengan cara menghambat kerja enzim tyrosine kinase yang berkontribusi terhadap proliferasi dan transformasi sel kanker payudara. Pada manusia, genistein mempunyai efek estrogenik dan anti-estrogenik. Hal ini tergantung pada konsentrasi dari hormon endogen estrogen alami *dalam* tubuh dan estrogen reseptor (ER) (Lacy and O’Kennedy, 2004).

2.5 Tanaman Katu (*Sauropus androgynus* (L). Merr)

2.5.1 Deskripsi Tanaman Katu

Tanaman Katu tidak hanya tumbuh dan dikenal oleh masyarakat Indonesia, namun tanaman ini juga dapat tumbuh dengan baik di wilayah atau negara-negara tropis lainnya terutama Malaysia, Taiwan, India, Vietnam dan

China (Suprayogi, 2012). Allah SWT berfirman dalam al-Quran Surat al-Anam (QS.06) :141



Artinya: dan Dialah yang menjadikan kebun-kebon yang berjunjung dan yang tidak berjunjung, pohon korma, tanam-tanaman yang bermacam-macam buahnya, zaitun dan delima yang serupa (bentuk dan warnanya) dan tidak sama (rasanya). makanlah dari buahnya (yang bermacam-macam itu) bila Dia berbuah, dan tunaikanlah haknya di hari memetik hasilnya (dengan disedekahkan kepada fakir miskin); dan janganlah kamu berlebih-lebihan. Sesungguhnya Allah tidak menyukai orang yang berlebih-lebihan.

Kata

berarti “yang berjunjung dan yang tidak berjunjung”.

Tanaman berjunjung bermakna tanaman yang diletakkan di atas junjungan (penompang) agar bagian atasnya terangkat (Muhammad, 2007). Tanaman katuk yang tumbuh di wilayah Indonesia tingginya sekitar 2-3 m (Suprayogi, 2012). Tanaman katuk yang termasuk tanaman berkayu dengan tinggi tersebut, maka tidak dibutuhkan penyangga menompang batangnya yang tegak lurus ke atas. Perbanyak tanaman katuk dilakukan secara vegetatif dengan mengambil salah satu bagian dari batang tanaman katuk.

Sinonim dari tanaman katuk (*Sauropus androgynus* (L). Merr) adalah *Sauropus albicus* B1, *Sauropus indicus* Wight, dan *Sauropus sumatranus* Miq.

Tanaman ini memiliki nama daerah yang berbeda-beda yaitu Simani (Minangkabau), Cekop manis (Melayu), Katuk (Sunda), Katu (Jawa Tengah), dan Karengkur (Madura) (Aspan,dkk. 2008). Menurut Suprayogi (2012), di pulau Jawa diketahui ada tiga jenis Sauropus, yaitu *Sauropus androgynus* (L.) Merr, *Sauropus rhammoides* B1 atau disebut juga katuk badak, dan *Sauropus machrantus* Hassk. Sebagian besar katuk yang di budidayakan oleh petani di Jawa Barat tampaknya jenis *Sauropus androgynus* (L.) Merr. Tanaman katuk yang bermacam-macam jenisnya merupakan tanda kekuasaan Allah SWT. Hal ini sesuai dengan firman Allah SWT dalam al-Quran Surat an-Nahl (QS.16): 13



Artinya: “*dan Dia (menundukkan pula) apa yang Dia ciptakan untuk kamu di bumi ini dengan berlainan macamnya. Sesungguhnya pada yang demikian itu benar-benar terdapat tanda (kekuasaan Allah) bagi kaum yang mengambil pelajaran.*”

Kata *“dan Dia (menundukkan pula) apa yang Dia ciptakan untuk kamu di bumi ini dengan berlainan macamnya”*. Penggalan ayat tersebut bermakna bahwa binatang dan tanaman yang ada di bumi berbeda-beda dalam bentuk dan penampilan (morfologi) (Asmuni, 2008). Warna, bentuk, kegunaan dan keistimewaan tanaman juga berbeda-beda (Muhammad, 2007). Tanaman katuk sudah dikenal luas sebagai sayuran yang berguna untuk melancarkan ASI (Suprayogi, 2012). Bentuk dan jenis batang tanaman katuk yang berbeda dengan tanaman yang lain, membuat daun katuk mempunyai ciri sendiri dibandingkan dengan tanaman yang lain. Tanaman katuk merupakan salah satu jenis tanaman berkeping dua (dikotil). Batang tanaman katuk

pada awalnya tidak berkayu, tetapi jika tumbuh membesar akan mengeras, sehingga tanaman katu dimasukkan dalam suku Euphorbiaceae (Purwanto, 2006).



(A) (B) (C)
 Gambar 2.7: (A) Tanaman Katu (*Sauropus androgynus* (L). Merr), (B) Bunga *Sauropus androgynus* (L). Merr, dan (C) Buah *Sauropus androgynus* (L). Merr (Aspan,dkk, 2008).

Taksonomi tanaman katu (*Sauropus androgynus* (L). Merr) adalah divisi Spermatophyta, sub divisi Angiospermae, kelas Dicotyledoneae, bangsa Euphorbiales, suku Euphorbiaceae, marga *Sauropus*, Jenis *Sauropus androgynus* (L). Merr (Aspan, dkk, 2008). Deskripsi tanaman katu yaitu batang berkayu, berbentuk bulat dengan bekas daun yang tampak jelas. Batang tegak, saat masih muda berwarna hijau dan setelah tua menjadi coklat kehijauan. Daun berupa daun majemuk, berbentuk bulat telur dengan ujung runcing dan pangkal tumpul. Tepi daun rata, panjang daun 1,5-6 cm, lebar daun 1-3,5 cm. Daun *Sauropus androgynus* mempunyai pertulangan menyirip, bertangkai pendek, dan berwarna hijau keputihan pada bagian atas, dan hijau terang pada bagian bawah. Bunga majemuk, berbentuk seperti payung, berada di ketiak daun. Kelopak berbentuk bulat telur, berwarna merah ungu. Kepala putik berjumlah 3, berbentuk seperti ginjal. Benang sari 3, panjang tangkai 5-10 mm. bakal buah menumpang dan berwarna ungu. Buah buni berbentuk bulat, beruang 3, dengan diameter $\pm 1,5$ mm,

Senyawa kimia yang ada di daun katuk antara lain tanin, saponin, alkaloid, dan flavonoid. Level tanin yang optimum perlu diperhatikan untuk mencegah terjadinya respon tanaman yang buruk. Saponin dalam katuk dapat menurunkan permeabilitas membran sel mukosa sehingga mempengaruhi transpor aktif nutrisi. Saponin mengakibatkan enzim-enzim yang terdapat dalam membran sel mukosa usus kehilangan aktivitasnya dalam membantu uptake komponen nutrisi ke dalam usus. Pada kondisi tertentu flavonoid bersama dengan asam askorbat dapat memiliki aktivitas fungsional yang mendukung perkembangan (Suprayogi, 2000).

Daun katuk mempunyai banyak senyawa fitokimia yang berkhasiat obat. Daun katuk sedikitnya mengandung 7 senyawa aktif yang dapat merangsang pembentukan hormon-hormon steroid (diantaranya progesteron, estradiol, testosteron, glukokortikoid) dan senyawa eikosanoid (seperti prostaglandin, prostasiklin, tromboksan, lipoksin, leukotrin) (Apriadi, 2007). Senyawa yang dimaksud adalah Androstan-17-one,3-ethyl-3-hydroxy-5 alpha ($C_{21}H_{24}O_2$) yang berfungsi sebagai precursor atau *intermediate-step* dalam sintesis senyawa hormon-hormon steroid (progesteron, estradiol, testosteron, dan glukokortikoid) (Suprayogi, 2012).

Hormon prostaglandin yang terbentuk dari senyawa aktif senyawa aktif daun katuk yang dapat menyuburkan perkembangan sel sekretoris yakni sel-sel penghasil ASI pada payudara ibu menyusui, sekaligus dapat memperlama jangka waktu produksi ASI. Daun katuk dapat menjaga konsentrasi darah tetap normal, yang akan mencegah terjadinya pergerakan lemak pada dinding pembuluh darah

(ateroskelorosis). Dengan demikian pembuluh darah akan tetap sehat dan elastic, sehingga memperkecil terjadinya serangan stroke dan jantung koroner. Selain membantu proses metabolisme di dalam tubuh, glukokortikoid hasil metabolisme senyawa aktif daun katuk bisa mengganggu penyerapan kalsium dan fosfor. Karena itu, seseorang yang memiliki riwayat osteoporosis dan hipokalsemia (kekurangan kalsium) dalam keluarga sebaiknya membatasi diri menyantap daun katuk. Sehingga disarankan untuk mengkonsumsi daun katuk bersamaan dengan makanan kaya kalsium. Kandungan gizi daun katuk per 100 gram yaitu protein (4,8 g), kalsium (204 mg), fosfor (83 mg), vitamin A (10.370 IU), vitamin C (239 mg) (Apriadi, 2007), antioksidan dengan nilai IC₅₀ (harga konsentrasi efektif) sebesar 80,81 (Zuhra, 2008).

2.6 Deskripsi Mencit

Mencit (*Mus musculus* L.) termasuk mamalia pengerat (rodensia) yang cepat berkembang biak, mudah dipelihara (Akbar, 2010). Pematangan seksual mencit betina pada umur 4-7 minggu. Mencit memasuki masa pubertas dan memulai siklus estrus pada umur 28-40 hari atau rata-rata pada umur 5 minggu. Panjang siklus estrus rata-rata 4 hari (\pm 2-9 hari) dengan periode estrus hanya berlangsung sekitar 12-14 jam dan mencapai tahap dewasa kawin pada umur 8-10 minggu (Zutphen *et al.* 2001).

Alat reproduksi mencit jantan terdiri dari sepasang testis, uretra dan penis. Sedangkan mencit betina terdiri dari sepasang ovarium, oviduct, uterus, cervix dan vagina. Mencit betina mempunyai lima pasang kelenjar mammae dengan tiga diantaranya terletak di daerah *cervicothorax* dan dua lainnya di daerah

linguoabdominalis (Kusumawati, 2004). Taksonomi mencit (*Mus musculus*) yaitu phylum Chordata, sub phylum Vertebrata, class Mammalia, ordo Rodentia, family Muridae, genus Mus, species *Mus musculus* (Akbar, 2010)



Gambar 2.8: Mencit (*Mus musculus*) (Akbar, 2010)

Mencit (*Mus musculus* L.) memiliki ciri-ciri berupa bentuk tubuh kecil, berwarna putih, memiliki siklus estrus teratur yaitu 4-5 hari. Kondisi ruang untuk pemeliharaan mencit (*Mus musculus* L.) harus senantiasa bersih, kering dan jauh dari kebisingan. Suhu ruang pemeliharaan juga harus dijaga kisarnya antara 18-19°C serta kelembaban udara antara 30-70%. Mencit betina dewasa dengan umur 35-60 hari memiliki berat badan 18-35 g. Lama hidupnya 1-2 tahun, dapat mencapai 3 tahun. Masa reproduksi mencit betina berlangsung 1,5 tahun. Mencit sering digunakan dalam penelitian dengan pertimbangan hewan tersebut memiliki beberapa keuntungan yaitu daur estrusnya teratur dan dapat dideteksi, periode kebuntingannya relatif singkat, dan mempunyai anak yang banyak serta terdapat keselarasan pertanaman dengan kondisi manusia (Akbar, 2010).

2.7 Siklus Estrus Mencit

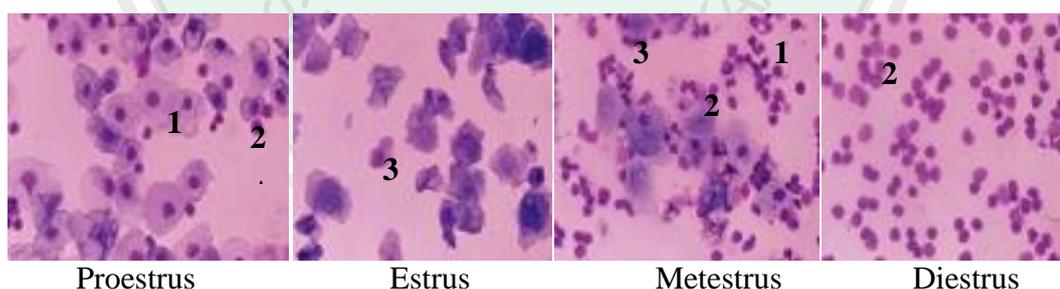
Mamalia yang tidak mengalami menstruasi akan mengalami siklus estrus. Mekanisme siklus estrus pada mencit diatur oleh GnRH. GnRH (*Gonadotropin Releasing Hormone*) merupakan hormon yang disintesis di hipotalamus dan disekresikan ke hipofisis anterior melalui vena porta hipotalamo-hipofisis dan mempengaruhi sekresi FSH (*Follicle Stimulating Hormone*) dan LH (*Luteinizing Hormone*) dari hipofisis anterior. FSH dan LH akan merangsang ovarium untuk mensekresikan hormon estrogen dan progesteron yang akan mempengaruhi siklus estrus (Akbar, 2010).

Apusan vagina dapat digunakan untuk pemeriksaan siklus estrus dan mempelajari kegiatan fungsional ovarium. Melalui apusan vagina dapat dipelajari berbagai tingkat diferensiasi sel epitel vagina yang secara tidak langsung mencerminkan perubahan fungsional ovarium. Selama siklus estrus terjadi berbagai perubahan baik pada organ reproduksi maupun pada perubahan tingkah laku seksual. Siklus estrus dipengaruhi oleh faktor-faktor eksteroseptif seperti cahaya, suhu, status nutrisi dan hubungan sosial. Perubahan hormonal dalam tubuh dapat mempengaruhi siklus estrus ini (Akbar, 2010). Perubahan folikel di ovarium dapat dilihat pada tabel 2.1.

Tabel 2.1: Perubahan Folikel Ovarium Selama Siklus Estrus (Akbar, 2010).

Fase	Keterangan
Proestrus	Folikel-folikel ovarium masih dalam ukuran kecil. FSH yang disintesis di hipofisa anterior menyebabkan sel-sel granulosa yang terdapat didalam folikel akan cepat menjadi banyak. Kemudian akan terbentuk ruangan dalam folikel. Folikel ini disebut folikel de Graaf. Pada sel-sel granulosa di dalam folikel de Graaf akan dihasilkan estrogen.
Estrus	Folikel yang matang akan terus memproduksi estrogen, akibatnya estrogen dalam darah menjadi tinggi. Kadar estrogen yang tinggi dalam darah menandakan mencit sedang dalam fase estrus dan estrogen ini akan merangsang GnRH untuk memproduksi LH. Sehingga pematangan epitel vagina dan folikel ovarium sehingga menjadi matang dan siap untuk ovulasi.
Metestrus	Terjadi lonjakan LH yang penting untuk terjadinya ovulasi setelah oosit II ke luar, maka folikel berubah menjadi korpus luteum yang mampu menghasilkan progesteron. Progesteron menyebabkan perubahan-perubahan endometrium berupa perubahan lapisan endometrium. Lapisan endometrium ini dipersiapkan untuk terjadinya implantasi.
Diestrus	Korpus luteum akan mampu memproduksi estrogen dan progesteron sendiri. Jika tidak terjadi implantasi maka tidak terbentuk plasenta sehingga kadar estrogen dan progesteron akan menurun. Menurunnya kadar progesteron menyebabkan terjadinya pengelupasan lapisan endometrium

Gambaran apusan vagina pada siklus estrus mencit betina dapat dilihat pada gambar 2.9.



Gambar 2.9: Pengamatan Siklus Estrus Mencit dengan Apusan Vagina.

Keterangan : 1. Sel epitel berinti, 2 Sel leukosit, 3. Sel kornifikasi (Rasad, 2012).

Keterangan apusan vagina dari Akbar (2010) yang disimpulkan dari Dalal *et.al* (2001); Smith & Mangkoewidjojo (1988); Nalbandov (1999) dan Syahrums, *et.al.* (1994) adalah:

1. Fase proestrus : lama fase ini adala 12 jam, ditandai dengan sedikit sel leukosit dan banyaknya sel epitel berinti.
2. Fase estrus : lama fase ini adala 12 jam, ditandai dengan banyaknya sel kornifikasi.
3. Fase metestrus : lama fase ini adala 12 jam, ditandai dengan adanya sel kornifikasi serta sedikit sel leukosit dan sel epitel berinti.
4. Fase diestrus : lama fase ini adala 72 jam, ditandai dengan banyaknya sel leukosit dan sedikit sel epitel berinti (jika ada).

2.8 Vagina

2.8.1 Struktur Vagina

Vagina merupakan organ yang dindingnya dibentuk oleh mukosa yang terdiri atas epitel gepeng berlapis tanpa lapisan tanduk dan mempunyai lipatan mendatar (*rugae*). Di bawah epitel terdapat lamina propria yang merupakan jaringan ikat padat dengan banyak serat elastin, leukosit polimorfonuklir, limfosit dan kadang nodulus limfatikus. Sel epitel permukaan vagina terkelupas dan dapat di amati dengan cara apusan vagina. Sel-sel epitel vagina yang terkelupas dapat digunakan untuk mendiagnosis keadaan atrofi dan evaluasi kemajuan terapi estrogen (Lesson, 1996).

Vagina terbagi menjadi dua bagian yaitu vestibulum (bagian luar vagina) dan vagina posterior (dari muara uterus sampai serviks). Dinding vagina terdiri dari mukosa, muscularis dan serosa. Pada betina yang memiliki siklus normal, sel-sel epithelium yang membatasi vagina mengalami perubahan secara periodik yang dikontrol oleh hormon estrogen yang disekresikan oleh ovarium. Vagina merupakan saluran panjang yang terletak dorsal terhadap urethra

dan ventral terhadap rektum, sebagai tempat penumpahan semen dari individu jantan (Akbar, 2010).

Jaringan epitel di vagina dipisahkan dari stroma oleh membrana basalis. Dibagian atas membran basalis terdapat lapisan sel-sel basal yang akan mengalami diferensiasi menjadi beberapa lapisan sel. Diatas membrana basalis terdapat 5 – 6 lapisan sel-sel parabasal. Lapisan sel intermediet terdiri dari sel-sel besar yang masing-masing memiliki inti yang retikulated dan terdapat vakuola glikogen dalam sitoplasma (Nalley, dkk, 2011). Lapisan epitel vagina terdiri atas satu lapisan sel basal kubus, beberapa lapis sel parabasal dan beberapa lapis sel intermediet yang tipis (epitel gepeng berlapis). Ketebalan lapisan epitel vagina, kandungan glikogen, dan maturasi sel epitel sesuai dengan kandungan hormon estrogen dan usia (Amran, 2010). Gambaran lapisan epitel vagina pada mencit normal dapat dilihat pada gambar 3.



Gambar 3.0: Gambaran lapisan epitel dinding vagina pada tikus normal. Keterangan : 1. Lumen vagina, 2. Epitel vagina yang mengalami kornifikasi, 3. Epitel berlapis pipih, 4. Lapisan muskularis. Perbesaran 400x (Purnamasari, Hayati, dan Darmanto, 2012).

Pada wanita dengan siklus menstruasi normal, sel skuamosa intermediet yang berbentuk poligonal serta mengandung sitoplasma basofil banyak ditemukan

pada fase luteal akhir dan folikuler awal siklus haid. Sedangkan sel superfisial banyak ditemukan saat ovulasi karena pengaruh tingginya hormon estrogen (Junquera dan Carnero.1982). Lapisan superfisial adalah lapisan yang tebal dan dipengaruhi oleh kadar estradiol dalam tubuh. Sel superfisial terdapat keratin sehingga mengalami "kornifikasi". Selama masa reproduksi, sel superfisial senantiasa mengalami pengelupasan kedalam lumen vagina dan proses diferensiasi dari sel-sel basal juga berlangsung secara konstan (Nalley, dkk, 2011). Sel superfisial yang banyak menunjukkan banyaknya kandungan hormon estrogen, sedangkan sel parabasal yang banyak menunjukkan sedikitnya hormon estrogen dalam tubuh (Amran, 2010).

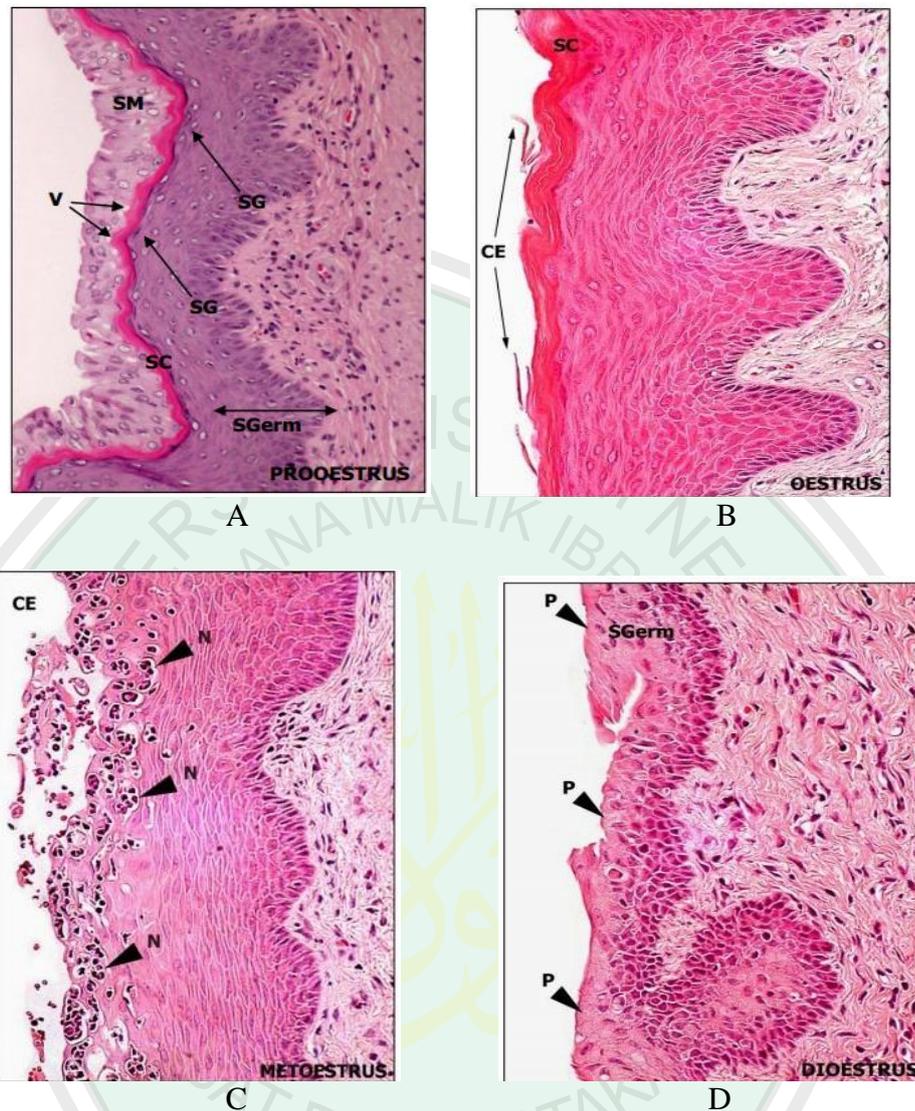
2.8.2 Mekanisme Kerja Estrogen Terhadap Proliferasi Epitel Vagina

Estradiol 17- β (E_2) menyebabkan proliferasi epitel vagina secara langsung berikatan antara dengan estrogen reseptor α (ER- α) pada epitel (Buchanan *et al*, 1998). Mekanisme kerja estrogen secara langsung adalah berikatan dengan estrogen reseptor α (ER- α) pada sel target (sel yang ada di vagina) untuk mempengaruhi aktivitas proliferasi sel, sehingga merubah konformasi estrogen reseptor. Perubahan konformasi menyebabkan ikatan antara estrogen dengan estrogen reseptor menjadi aktif. Sehingga berikatan dengan site binding pada sisi akseptor rantai DNA. Interaksi antara estrogen dengan estrogen reseptor pada sisi akseptor DNA menyebabkan ekspresi gen meningkat. Ekspresi gen dikatalisis oleh enzim RNA polymerase yang menyebabkan peningkatan mRNA. Pada sisi lain tRNA juga meningkat sehingga pada akhirnya sintesis materi sel menjadi meningkat. Menyebabkan terjadi aktivitas proliferasi sel epitel vagina dan

ketebalan epitel vagina (Wang *et al.*, 1999; Buchanan *et al.*, 1998; Puspitadewi dan Sunarno, 2007).

Estrogen juga dapat berikatan secara tidak langsung dengan estrogen reseptor α stroma, mengaktifkan faktor parakrin berupa *epidermal growth factor* (EGF). EGF teraktivasi berupa tirosin kinase yang terdapat pada epitel. EGF dan tiroksin kinase mengaktifkan protein kinase dalam sitoplasma sel. Protein kinase teraktivasi berupa *mitogen-activated protein kinase* (MAPK) yang menjadi sinyal utama pengaktivasi transkripsi dan translasi aktif sehingga terjadi sintesa protein yang diperlukan untuk mitosis sel-sel epitel. Mitosis sel epitel menyebabkan proliferasi sel epitel dan dapat dilihat pada ketebalan epitel yang meningkat (Buchanan *et al.*, 1998; Cooke *et al.*, 1998; Kusmana dkk., 2007).

Ketebalan epitel vagina juga dipengaruhi diferensiasi sel-sel epitel vagina. Diferensiasi adalah perubahan struktur maupun fungsional sel menuju kematangan. Diferensiasi dapat secara langsung berikatan dengan RE- α pada sel epitel maupun tidak langsung melalui ikatan RE- α pada sel stroma. Mekanisme diferensiasi belum jelas, namun diketahui bahwa diferensiasi epitel vagina karena proses proliferasi epitel. Diferensiasi sel dapat dilihat dari perubahan epitel vagina, yaitu sel-sel parabasal menjadi sel superfisial pada lapisan epitel vagina sehingga menyebabkan meningkatnya ketebalan pada epitel vagina (Buchanan *et al.*, 1998; Cooke *et al.*, 1998; Kusmana dkk., 2007).



Gambar 3.1: Proliferasi epitel vagina mencit pada siklus estrus. Keterangan: (A).Prooestrus (SM=Stratum (lapisan) musifikasi, V=Lapisan musin vakoula sitoplasma, SC=Stratum korneum, SGerm= Stratum germinativum, SG=Stratum granulosum), (B).Estrus (SC=Stratum korneum, CE=Sel epitel kornifikasi), (C).Metoestrus (CE=Sel epitel kornifikasi, N=Leukosit atau sel polymorphonuclear), (D).Dioestrus (P=bentukan sel epitel superfisial (mendekati musifikasi), N=Neutofil (leukosit)) (Buchanan *et al.*, 1998).

Tabel 2.2: Perubahan Pada Vagina Selama Siklus Estrus (Buchanan *et al.*, 1998).

Organ	Proestrus	Estrus	Metestrus	Diestrus
Vagina	Terdapat Lapisan (stratum) musifikasi dan lapisan granulosum pada fase tengah sampai akhir. -kadang di epitel terdapat leukosit/ sel polymorphonuclear.	-Lapisan musifikasi tidak ada, berkembang menjadi sel epitel kornifikasi dan masuk ke dalam lumen. -Beberapa leukosit (sel polymorphonuclear) terdapat pada awal estrus tapi jumlahnya semakin berkurang.	-Lapisan musifikasi, lapisan granulosum, dan lapisan korneum tidak ada. -Sel-sel epitel kornifikasi ada dilumen, sehingga Nampak banyak saat di apus vagina. -Terjadi penipisan lapisan germinativum sebanyak 4-6 lapisan dan menandai akhir metestrus. -metestrus ditandai dengan adanya leukosit dan epitel berinti yang tidak terlalu banyak.	-Mulai terbentuk musifikasi dari lapisan germinativum (sel epitel berinti dan leukosit). -penipisan lapisan germinativum meningkat sekitar 6-10 lapisan sel.

2.8.3 Defisiensi Estrogen Terhadap Proliferasi Epitel Vagina

Wanita yang mengalami menopause, akan menyebabkan epitel vagina menjadi atrofi (menyusut) (Amran, 2010), tanpa disertai sel-sel yang mengalami pertandukan (Nurchahyo, 2010). Defisiensi estrogen akan mengakibatkan penurunan proliferasi epitel serta maturasi epitel menjadi sel intermediet dan sel superfisial. Hal ini terjadi karena semua lapisan hilang kecuali lapisan sel basal. Epitel menjadi pucat dan sangat tipis sehingga rentan terhadap infeksi dan proses inflamasi jaringan submukosa, sehingga menyebabkan iritasi lokal dan cenderung dapat mengakibatkan pendarahan (Amran, 2010).

Sel yang banyak terdapat pada wanita menopause adalah sel parabasal. Sel parabasal adalah sel yang paling kecil dan paling sedikit dewasa. Sel ini berbentuk bulat dengan inti yang relatif besar (Amran, 2010). Diferensiasi sel dapat dilihat dari perubahan sitologi sel epitel vagina, yaitu sel-sel parabasal menjadi sel

superfisial pada lapisan epitel vagina. Hal tersebut yang kemudian menyebabkan pengelupasan pada lapisan bagian atas epitel vagina (Kusmana dkk, 2007).

Epitel vagina sangat sensitif terhadap penurunan estrogen, pada wanita pascamenopause tidak jarang dijumpai gambaran sel campuran, yaitu 40% sel parabasal, 45% sel intermediet, dan 15% sel superfisial. Atrofi total, yaitu 90% sel parabasal dan 10% sel intermediet, hal ini terjadi pada 20% wanita pascamenopause (Baziad, 2003).

Penyebab penipisan epitel vagina ada 2 yaitu secara langsung dan tidak langsung. Adapun penyebab penipisan secara langsung adalah melalui ikatan antara estrogen dengan reseptor estrogen. Dimana estrogen tidak cukup merubah konformasi reseptor estrogen, sehingga menyebabkan tidak adanya interaksi antara estrogen dengan reseptor estrogen pada sisi akseptor DNA. Ekspresi gen menurun dimana gen tidak dikatalisis oleh enzim RNA polymerase yang akhirnya menyebabkan penurunan mRNA. Pada sisi lain tRNA juga menurun sehingga pada akhirnya sintesis materi sel menjadi menurun dan menyebabkan aktivitas penipisan pada sel epitel. (Puspitadewi dan Sunarno, 2007).

Penyebab penipisan epitel vagina secara tidak langsung adalah estrogen berikatan dengan reseptor estrogen α stroma, pada kondisi hipoestrogen faktor parakrin berupa *epidermal growth factor* (EGF) tidak aktif. EGF berupa tirosin kinase yang terdapat pada epitel tidak aktif. EGF dan tiroksin kinase tidak dapat mengaktifkan protein kinase dalam sitoplasma sel. Protein kinase berupa *mitogen-activated protein kinase* (MAPK) yang menjadi sinyal utama pengaktivasi transkripsi dan translasi tidak aktif sehingga tidak terjadi sintesa protein yang

diperlukan untuk mitosis sel-sel epitel. Mitosis sel epitel yang tidak terjadi menyebabkan proliferasi sel epitel tidak terjadi dan epitel vagina yang menipis (Kusmana dkk, 2007). Akibat penipisan epitel vagina adalah menyebabkan aliran darah ke vagina berkurang elastisitas vagina berkurang (Proverawati, 2010), vagina terasa panas, gatal, kering, (lubrikasi berkurang) yang mengakibatkan hubungan seks menjadi sakit (Prawirohardjo, 2003).

Pascamenopause terjadi involusi vagina dan vagina kehilangan *rugae* (Sawitri, Fauzi, dan Widyani, 2009). Epitel vagina atrofi dan mudah cedera. Vaskularisasi dan aliran darah ke vagina berkurang sehingga lubrikasi berkurang yang menyebabkan hubungan seks menjadi sakit. Atrofi vagina menimbulkan rasa panas, gatal, serta kering pada vagina. Pada ovariectomi bilateral, akibat penurunan estrogen yang begitu cepat, kelainan pada vagina terjadi begitu drastis, sedangkan pada menopause alami kelainan yang muncul biasanya tidak begitu parah. Wanita yang memasuki usia perimenopause, pH vagina meningkat dan pascamenopause pH vagina terus meningkat hingga mencapai nilai 5-8. Vagina mudah terinfeksi dengan trikomonas, kandida albikan, stafilo dan streptococcus, serta bakteri coli atau gonokokus (Baziad, 2003).

2.8.4 Indeks Maturasi (IM) Vagina

Indeks maturasi (IM) adalah cara untuk mengevaluasi efek hormon estrogen dengan mengacu pada perbandingan sel parabasal (PB): sel Intermediet (I): sel superfisial (I). IM dapat dikumpulkan dari vagina, uretra, dan permukaan mukosa. IM merupakan metode pengukuran secara kualitatif terhadap respon

estrogen (Amran, R. 2010). Untuk mengetahui efek estrogen dan mengetahui jumlah sel matur pada epitel vagina, dapat dilihat pada tabel 2.3.

Tabel 2.3: Indeks maturasi sel epitel vagina (Agnes Imelda Immanuel, John Wantania, Eddy Suparman, Poppy Lintong, 2010).

Indeks Maturasi	Keterangan
0-49	Efek estrogen rendah
50-64	Efek estrogen sedang
65-100	Efek estrogen yang tinggi

Indeks maturasi sesuai dengan status hormonal wanita tersebut. Sel skuamosa intermediet banyak ditemukan pada fase luteal akhir dan folikuler awal siklus haid. Sel superfisial banyak ditemukan saat ovulasi karena pengaruh tingginya hormon estrogen. Nilai yang diperoleh dari pengamatan sitologi epitel vagina dikalkulasi dan disajikan dalam rasio PB:I:S. Dominasi sel superfisial menunjukkan kuatnya efek estrogen, sedangkan dominasi sel parabasal menunjukkan lemahnya efek estrogen (Amran, R. 2010).